

O Uso da Hialuronidase na Harmonização Orofacial – Revisão Narrativa

The Use of Hyaluronidase in Orofacial Harmonization – Narrative Review

El Uso de Hialuronidasa en la Armonización Orofacial: Revisión Narrativa

Recebido: 15/03/2022 | Revisado: 22/03/2022 | Aceito: 26/03/2022 | Publicado: 02/04/2022

Marco Aurélio Mena

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7601-1721>
Universidade Santo Amaro, Brasil
E-mail: drmarcomena@gmail.com

Glauca Cristina Pelegrini Mena

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9279-1107>
Faculdade Faipe, Brasil
E-mail: glauciamena75@gmail.com

Daniella Pilon Muknicka

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6791-7719>
Universidade Santo Amaro, Brasil
E-mail: muknicka@icloud.com

Roberto Teruo Suguihara

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2302-2427>
Universidade Santo Amaro, Brasil
E-mail: rtsugui@gmail.com

Angélica Castro Pimentel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6317-6439>
Universidade Santo Amaro, Brasil
E-mail: acpimentel@prof.unisa.br

Resumo

A hialuronidase é uma enzima responsável pela degradação do ácido hialurônico, que, quando aplicado de forma que gere efeitos adversos, deve ser usada. O objetivo do presente artigo foi realizar uma revisão narrativa da literatura sobre o uso da hialuronidase na harmonização orofacial, com o intuito de apresentar suas indicações, contraindicações, bem como nível de eficácia. Foram realizadas pesquisas em bancos de dados científicos (PubMed e Google Acadêmico) e foram incluídas revisões de literatura, relatos de caso e estudos clínicos publicados entre 2016 e 2021, em idioma inglês e português. Concluiu-se que, no âmbito da harmonização orofacial, a hialuronidase é indicada para o gerenciamento de complicações relacionadas a preenchimentos com ácido hialurônico. É eficaz no gerenciamento de complicações leves ou graves, podendo ser aplicada no tratamento de hematomas, nódulos, granulomas, reações de corpo estranho e reações inflamatórias, bem como para complicações vasculares como necrose tecidual e livedo reticular. Seu uso é contraindicado em caso de hipersensibilidade aos seus componentes. Os efeitos colaterais causados pela hialuronidase são raros e envolvem reação alérgica e prurido local.

Palavras-chave: Ácido hialurônico; Efeitos adversos; Hipersensibilidade.

Abstract

Hyaluronidase is an enzyme responsible for the degradation of hyaluronic acid, which, when applied in a way that generates adverse effects, must be used. The objective of this article was to carry out a narrative review of the literature on the use of hyaluronidase in orofacial harmonization, to present its indications, contraindications, as well as its level of effectiveness. Searches were carried out in scientific databases (PubMed and Google Scholar) and included literature reviews, case reports and clinical studies published between 2016 and 2021, in English and Portuguese. It was concluded that, within the scope of orofacial harmonization, hyaluronidase is indicated for the management of complications related to hyaluronic acid fillers. It is effective in the management of mild or severe complications, and can be applied in the treatment of hematomas, nodules, granulomas, foreign body reactions and inflammatory reactions, as well as for vascular complications such as tissue necrosis and livedo reticularis. Its use is contraindicated in case of hypersensitivity to its components. Side effects caused by hyaluronidase are rare and involve allergic reaction and local itching.

Keywords: Hyaluronic acid; Adverse effects; Hypersensitivity.

Resumen

La hialuronidasa es una enzima responsable de la degradación del ácido hialurónico, la cual, cuando se aplica de forma que genera efectos adversos, debe ser utilizada. El objetivo de este artículo fue realizar una revisión narrativa de la literatura sobre el uso de la hialuronidasa en la armonización orofacial, con el fin de presentar sus indicaciones, contraindicaciones, así como su nivel de efectividad. Las búsquedas se realizaron en bases de datos científicas

(PubMed y Google Scholar) e incluyeron revisiones de literatura, informes de casos y estudios clínicos publicados entre 2016 y 2021, en inglés y portugués. Se concluyó que, dentro del ámbito de la armonización orofacial, la hialuronidasa está indicada para el manejo de las complicaciones relacionadas con los rellenos de ácido hialurónico. Es eficaz en el manejo de complicaciones leves o graves, y puede aplicarse en el tratamiento de hematomas, nódulos, granulomas, reacciones a cuerpo extraño y reacciones inflamatorias, así como para complicaciones vasculares como necrosis tisular y livedo reticularis. Su uso está contraindicado en caso de hipersensibilidad a sus componentes. Los efectos secundarios causados por la hialuronidasa son raros e incluyen una reacción alérgica y picazón local.

Palabras clave: Ácido hialurónico; Efectos adversos; Hipersensibilidad.

1. Introdução

O envelhecimento é um processo natural, caracterizado por fatores intrínsecos e extrínsecos. Na face, se apresenta por meio de alterações teciduais e perda de volume, as quais geram ríides e flacidez. Nas últimas décadas, houve grandes avanços na área da harmonização facial que possibilitaram tratamentos não invasivos, seguros e eficazes para amenizar tais sinais do envelhecimento. Nesse contexto, houve um aumento da demanda por procedimentos de preenchimento facial, e em especial com ácido hialurônico (Neto et al., 2020).

O ácido hialurônico é definido como um biopolímero, biodegradável e biocompatível, sendo considerado adequado para preenchimentos faciais por sua reversibilidade, bem como por suas características reológicas, como alta viscosidade. O preenchimento com ácido hialurônico pode ser considerado seguro, com baixa taxa de complicações, as quais são, em geral, consideradas leves e de fácil resolução, como hematomas, edemas, nódulos e efeito Tyndall (Lee et al., 2020).

Apesar de raras, complicações mais graves também foram registradas, como a injeção intravascular inadvertida, que pode levar até mesmo a cegueira. O preenchimento com ácido hialurônico é responsável por 81% dos casos de cegueira relacionada às complicações em procedimentos de preenchimento facial, sendo as áreas consideradas de maior risco a região nasal, glabella, fronte e sulco nasolabial (Beleznay et al., 2019).

Os especialistas devem estar atentos aos sinais e sintomas relacionados às complicações em preenchimentos com ácido hialurônico, assim como estarem preparados para lidar com essas situações. (Urdiales-Gálvez et al., 2018).

A hialuronidase é uma enzima responsável pela degradação do ácido hialurônico. De acordo com a agência norte-americana Food and Drugs Administration (FDA), a hialuronidase é indicada para facilitar a absorção e dispersão de outras drogas injetáveis e auxiliar na infusão de fluídos subcutâneos, também sendo aplicada na urografia subcutânea. Na dermatologia, tem sido usada para cicatrização de feridas, lipoaspiração tumescente e para transplante capilar (Rocha et al., 2018).

Na harmonização facial, a hialuronidase tem sido aplicada para gerenciar complicações relacionadas a procedimentos de preenchimentos, especialmente com ácido hialurônico, sendo eficaz para auxiliar na revascularização e cicatrização no manejo de diversas situações, como hematomas, isquemia, trombose, efeito Tyndall, nódulos e necrose tecidual (Rocha et al., 2018).

O objetivo do presente artigo foi realizar uma revisão de literatura sobre o uso da hialuronidase na harmonização facial, com o intuito de apresentar suas indicações, contraindicações, bem como nível de eficácia.

2. Metodologia

Trata-se de um trabalho descritivo, do tipo revisão narrativa, em que foram realizadas pesquisas em bancos de dados científicos (PubMed e Google Acadêmico) e foram incluídas revisões de literatura, relatos de caso e estudos clínicos publicados entre 2016 e 2021, em idioma inglês e português, sobre o uso da hialuronidase na Harmonização Orofacial.

3. Resultados

Preenchimento com ácido hialurônico

O ácido hialurônico (AH) é um polissacarídeo encontrado na natureza, sendo considerado um glicosaminoglicano composto de ácido D-glicurônico e N-acetil-D-glicosamina. O AH existe em abundância na pele humana, é uma molécula higroscópica, e sua capacidade de se ligar à água é de 1000 vezes o seu volume. Devido a esta propriedade, o AH é capaz de hidratar tanto o estrato córneo quanto a derme. Sua síntese ocorre principalmente por fibroblastos, pela ação da enzima na membrana plasmática e pelos queratinócitos da epiderme (Zhu et al., 2020).

O AH comercialmente disponível pode ser isolado de fontes animais, a exemplo da pele, articulações, humor vítreo do olho, fluido sinovial, entre outros; e a partir da fermentação de bactérias. O AH possui muitas funcionalidades terapêuticas importantes em diversos tipos de tratamentos, atuando na sinalização celular, cicatrização de feridas e regeneração de tecidos. É aplicado em cirurgias oftálmicas e no tratamento de doenças articulares e doenças ósseas ou cutâneas inflamatórias (Zhu et al., 2020).

O uso do AH em procedimentos estéticos é indicado para o tratamento dos sintomas do envelhecimento facial, sendo aplicado principalmente no preenchimento de ríndes, sulcos e cicatrizes, bem como para a volumização. Entre os locais tratados mais recorrentes estão: sulcos nasojugais, sulcos nasogenianos, região periocular, lábios, região perioral, região malar, região do mento, linhas de marionete e rinomodelação (Vasconcelos et al., 2020).

Entre as características do AH que o tornam uma ótima substância para ser aplicada em preenchimentos faciais estão a sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e reversibilidade (através da hialuronidase), e o baixo risco de reações alérgicas e baixa imunogenicidade. Além desses fatores, o AH possui a vantagem de estimular a síntese de colágeno e proporcionar a hidratação profunda da pele (Vasconcelos et al., 2020).

Ao serem candidatos para os procedimentos de preenchimento com AH, os pacientes devem ser avaliados cuidadosamente quanto a condições de saúde e histórico médico. Os fatores de risco incluem: histórico de complicações com preenchimentos, vários tratamentos anteriores de preenchimento, comprometimento imunológico, doenças crônicas ou recorrentes da pele, herpes labial ou diabetes mellitus tipo 2 não controlada. Outras observações incluem o risco aumentando de hematomas em pacientes que usam medicamentos anticoagulantes e antiinflamatórios. Desse modo, os pacientes devem ser aconselhados a evitar agentes anticoagulantes não prescritos por cerca de uma semana antes do tratamento (Goodman et al., 2020).

As contraindicações para o preenchimento com ácido hialurônico abrangem: gravidez ou amamentação, hipersensibilidade ao ácido hialurônico ou a proteínas bacterianas gram-positivas, hipersensibilidade à lidocaína ou aos anestésicos locais do tipo amida, porfiria; e áreas alvo que apresentem processos inflamatórios ou infecciosos ativos, como acne ou herpes. A realização de tratamentos combinados é contraindicada com tratamento a laser, peelings químicos profundos ou dermoabrasão (Goodman et al., 2020).

Durante o aconselhamento do paciente, é importante gerenciar as expectativas de resultados e revisar os efeitos adversos potenciais bem como os riscos de complicações. Os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente o desenvolvimento de nódulos, mesmo que tardios. Outro ponto importante é obter consentimento para a reversão dos preenchimentos de ácido hialurônico com injeções de hialuronidase (Goodman et al., 2020).

Como o AH natural possui meia-vida curta (menos de 3 dias), foram desenvolvidas alternativas para aumentar a sua durabilidade. O aumento do peso molecular e do grau de reticulação são as técnicas mais usadas para diminuir o tempo de degradação do AH no organismo, fazendo com que possa durar de 6 a 18 meses. Como as diversas formulações comerciais de AH são produzidas com diferentes propriedades reológicas, é importante que o profissional escolha a opção mais adequada

para o procedimento em questão, levando em consideração o objetivo do tratamento, a área e o plano em que o AH será aplicado. A seleção e a aplicação adequadas do produto podem ajudar a evitar complicações (Vasconcelos et al., 2020).

Ao ser inserido na face, o AH será submetido a diferentes tipos de força, dependendo da região em que for injetado. Cada tipo de força age causando uma deformação do produto. As tensões faciais envolvem uma combinação dessas forças: a força de cisalhamento ou torção lateral atua em um plano horizontal paralelo à superfície da pele; e a força de compressão ou alongamento atua em um plano vertical, perpendicular à superfície da pele. (Lee et al., 2020).

As propriedades reológicas (nível de viscoelasticidade e de coesividade) do AH determinarão a sua resistência à deformação: a viscoelasticidade está relacionada à resistência à deformação no plano horizontal, enquanto a coesividade está relacionada à resistência no plano vertical. Para medir e definir as propriedades do AH são usados parâmetros reológicos. O módulo complexo (G^*) representa a “dureza” do AH, bem como a energia total necessária para deformar o produto no plano horizontal. O módulo de elasticidade ou módulo de armazenamento (G') representa a fração de energia usada para que o AH recupere sua forma inicial após a deformação (Lee et al., 2020).

Quanto maior for a reticulação de um AH, maior será a sua capacidade de resistir à deformação, possuindo um módulo G' maior. O módulo de viscosidade ou módulo de perda (G'') representa a fração de energia perdida após a deformação, refletindo assim a incapacidade do gel de retornar à sua forma original. O AH pode ser mais viscoso ou mais elástico, a depender de qual módulo irá predominar na relação entre o G' e G'' (Lee et al., 2020).

A coesividade do AH é determinada pela sua resistência às forças de compressão e alongamento, sendo diretamente relacionada à concentração de AH e à técnica de reticulação. É responsável pelo efeito de volumização e projeção vertical e pelo nível de maleabilidade. Um AH com baixa coesividade tenderá a ser mais maleável e a perder sua projeção mais facilmente. Desse modo, os AH menos coesivos são indicados para aplicações mais superficiais tendo em vista amenizar ríndes, enquanto os mais coesivos são aplicados em procedimentos de volumização e em planos mais profundos (Lee et al., 2020).

Complicações relacionadas à aplicação do Ácido Hialurônico

Nas últimas décadas tem havido um aumento da procura por procedimentos de preenchimento, especialmente com uso de AH. Isso ocorreu dada a eficácia, bom perfil de segurança e versatilidade do AH. A incidência de complicações com procedimentos de preenchimento com AH é baixa, e a maioria dos eventos adversos são leves. Entretanto, ocorrências graves existem, embora sejam raras (Urdialez-Gálvez et al., 2018).

A classificação das complicações do preenchimento pode ser dividida de acordo com a gravidade (leve, moderada ou grave), natureza (complicações isquêmicas e não isquêmicas) ou momento do início (imediate, precoce ou tardia). As principais complicações em procedimentos de preenchimento facial estão listadas no quadro 1 abaixo. As complicações são classificadas como imediatas caso ocorram em até 24 horas após o procedimento, precoces caso ocorram entre 24 horas e 4 semanas, e tardias caso ocorram após quatro semanas. A prevenção das complicações envolve a seleção adequada do paciente, do produto e da técnica de injeção, bem como um conhecimento sólido da anatomia facial (Urdialez-Gálvez et al., 2018).

Quadro 1 – Complicações relacionadas ao uso de Ácido Hialurônico.

	SINAIS E SINTOMAS	
	IMEDIATOS OU PRECOSES	TARDIOS
REAÇÕES NO LOCAL DA INJEÇÃO	Eritema Edema Dor Hematomas Coceira	Eritema Edema Dor / sensibilidade Nódulo / abscesso Respostas sistêmicas Biofilme
INFECÇÃO	Eritema Edema Dor / sensibilidade Formação de pápula Nódulo / abscesso Surto de herpes	Biofilme Surto de herpes Granulomas de corpo estranho
HIPERSENSIBILIDADE	Eritema Edema Dor / sensibilidade Nódulos não flutuantes	Migração do material
ERROS TÉCNICOS E DE APLICAÇÃO	Protuberâncias Assimetrias Irregularidades de contorno Função muscular comprometida Disestesias, parestesias e anestesia	Reações imunológicas Função muscular comprometida Disestesias e parestesias
DESCOLORAÇÃO DA PELE	Vermelhidão Brancura Hiperpigmentação	Descoloração persistente Cicatriz persistente
COMPROMETIMENTO VASCULAR	Visão embaçada Perda de visão Dor Branqueamento	Necrose tecidual

Fonte: adaptado de Urdialez-Gálvez et al. (2018).

Hematomas e equimose são complicações comuns, observadas com maior frequência após a injeção nos planos dérmico e subdérmico e podem ser tratadas com compressas fria e cremes de aloe vera ou vitamina K. Edemas, eritema e inchaço também são considerados normais, podendo variar em duração e gravidade dependendo do produto usado, da técnica de injeção e saúde do paciente. O eritema ocorre imediatamente após a injeção, e o tratamento inclui tetraciclina oral ou isotretinoína. Em casos persistentes, indica-se um esteróide tópico de força média (Urdialez-Gálvez et al., 2018).

Alguns pacientes podem desenvolver hipersensibilidade aos produtos injetados devido a uma resposta imune que pode levar a formação de angioedema poucas horas após a exposição. O tratamento envolve anti-histamínicos e/ou esteróides orais. Contudo, as reações de hipersensibilidade tardia não respondem aos anti-histamínicos, nesse caso os preenchimentos á base de AH poderão ser tratados com hialuronidase (Urdialez-Gálvez et al., 2018).

Embora essas reações adversas sejam geralmente transitórias, há registro na literatura de complicações vasculares, as quais embora raras são mais sérias e frequentemente irreversíveis, causadas pela oclusão arterial. Tais complicações vasculares podem resultar em necrose cutânea persistente, oftalmoplegia, perda de visão unilateral ou bilateral permanente e acidente vascular cerebral. A embolia ocular e cerebral ocorre quando o material injetado chega às artérias retinal e oftálmica, causando súbita dor, cegueira persistente e necrose de tecido (Sito et al., 2019).

Uma revisão de literatura com meta-análise sobre complicações vasculares em procedimentos de preenchimento facial realizada por Sito et al. (2019) que incluiu relatos de casos e séries de casos publicados durante os anos de 2004 a 2016 indicou que a cegueira foi a principal consequência da complicação vascular. A oclusão da artéria oftálmica ocorreu principalmente devido a injeções no nariz, enquanto a oclusão da artéria retiniana foi principalmente devido a injeções na glabella. O resultado relatado foi a recuperação parcial ou total em 28% dos casos e nenhuma melhora em 72% dos casos. O AH e a gordura autóloga foram os dois tipos de preenchimento mais frequentemente envolvidos nas oclusões vasculares.

Beleznay et al. (2019) fizeram uma revisão de literatura sobre a prevalência de complicações visuais após procedimentos de preenchimento facial que cobriu publicações feitas entre janeiro de 2015 e setembro de 2018. Foram encontrados 48 casos publicados nesse período e os locais de maior risco foram região nasal (56,3%), glabella (27,1%), fronte (18,8%) e sulco nasolabial (14,6%). O preenchimento com ácido hialurônico foi usado em 81,3% dos casos. Dez casos (20,8%) tiveram recuperação completa da visão, enquanto 8 casos (16,7%) tiveram recuperação parcial.

O mecanismo da perda visual após o preenchimento facial é bem conhecido. O *bolus* de material injetado inadvertidamente em uma artéria da face (ramos da artéria facial e da carótida externa) viaja via fluxo retrógrado e depois anterógrado por meio de anastomoses com ramos da artéria carótida interna para a artéria oftálmica ou retiniana, gerando uma oclusão arterial que pode ser de natureza localizada ou difusa (Mccan, 2019).

No caso de sintomas visuais, as diretrizes atuais recomendam deitar o paciente em posição supina, administrar gotas de timol apenas no olho afetado e dar ao paciente 300 mg de aspirina para evitar a coagulação do sangue. Também é indicada a massagem ocular prolongada e o encaminhamento para serviços de emergência. A hialuronidase deve ser aplicada na área tratada e, se a visão não for restaurada, a injeção retrobulbar e a injeção no forame supraorbital ou supratrocLEAR podem ser aplicadas por profissionais em uma unidade oftalmológica especializada (Mccan, 2019).

O uso precoce e intensivo de hialuronidase no caso de complicações envolvendo preenchimentos de AH é altamente recomendado para limitar a extensão e a gravidade do dano tecidual após comprometimento vascular. A dosagem depende do produto usado, sendo menores para a remoção de nódulos (50-150 U) e maiores em caso de injeção intravascular inadvertida (1500 U) (Wollina & Goldman, 2020).

Zonas de risco devem ser observadas e levadas em consideração: região temporal, glabella, região periorbital, sulco nasolabial, triângulo nasal, lábios e queixo. Nesses locais há maiores chances de atingir artérias importantes inadvertidamente. A injeção na glabella, por exemplo, apresenta um alto risco de comprometimento vascular devido à formação de um plexo arterial com as artérias angular, supraorbital e supratrocLEAR (Wollina & Goldman, 2020).

Hialuronidase

As hialuronidases são enzimas que degradam o ácido hialurônico. São amplamente encontradas na natureza, especialmente no veneno de insetos, podendo ser obtidas a partir de fontes de origem animal ou bacteriana. Dentre os usos terapêuticos da hialuronidase autorizados pela FDA, encontram-se: infusão de fluido subcutâneo (hipodermóclise), uso adjuvante para acelerar a absorção e dispersão de drogas no tecido subcutâneo ou para controlar extravasamento e uso adjuvante para promover a absorção de meios de contraste na angiografia do trato urinário (urografia subcutânea). Na Europa, a hialuronidase foi aprovada para, além dos usos citados, ser usada no aumento da absorção de hematomas (Buhren et al., 2016).

No entanto, a hialuronidase tem uma variedade de usos além de suas indicações aprovadas. Na harmonização facial, seus usos *off-label* incluem a dissolução de preenchimentos de ácido hialurônico, o tratamento de reações granulomatosas de corpo estranho e o tratamento de necrose cutânea associada a injeções de preenchimento. O tratamento e a aplicação da hialuronidase são geralmente bem tolerados e os eventos adversos são raros. No entanto, alguns efeitos colaterais foram relatados, como prurido temporário após a injeção e reações alérgicas (Buhren et al., 2016).

Chauhan e Sing (2019) apresentaram um relato de caso sobre o uso de hialuronidase no gerenciamento de uma complicação vascular precoce causada por preenchimento com AH. Um paciente de 50 anos apresentou queixa de dor na região infraorbital e nasolabial direita 48 horas após o procedimento de preenchimento em diversas áreas da face. Foram constatados sinais de necrose e livedo reticular na pele da área da artéria infraorbital estendendo-se até o sulco nasolabial. Após o diagnóstico de oclusão arterial foi aplicado o tratamento imediato com três doses intercaladas em uma hora de 500

unidades (U) de hialuronidase. Observou-se imediatamente que a cor da pele melhorou e houve diminuição da dor. Após 14 horas foram injetadas mais 500 U de hialuronidase, pois ainda havia leve vermelhidão. Os sintomas de vermelhidão, o inchaço e a dor desapareceram no dia seguinte. Após 15 dias houve cicatrização total da pele com leve hiperpigmentação pós-inflamatória.

Como nos trombos formados por injeção inadvertida de AH também pode ocorrer a formação de trombos de fibrina e plaquetas, estudos têm sido feitos para explorar a eficácia da combinação de hialuronidase com agentes trombolíticos. Baley-Spindal et al. (2019) realizaram um estudo em animais com o intuito de avaliar a capacidade de um tratamento combinado de hialuronidase associada a um agente trombolítico (alteplase) no tratamento da oclusão vascular causada por preenchimento de AH. Ratos receberam injeção intravascular direta na artéria femoral, e foram distribuídos em quatro grupos de acordo com o tipo de tratamento aplicado: 2ml de solução salina (controle), 100 unidades internacionais (UI) de hialuronidase (1), 50 UI de alteplase (2) ou 100 UI de hialuronidase e 50 UI de alteplase (3). Observações microscópicas foram feitas 4 horas após a intervenção. Os resultados indicaram que não houve reperfusão no grupo controle. No grupo 1 houve 60% de casos de reperfusão parcial, sendo apenas 10% de reperfusão completa. No grupo 2 houve reperfusão parcial em 50% dos casos. No grupo 3 houve pré-permeabilização parcial em 50% dos casos e reperfusão completa em 50% dos casos. Observou-se que a aplicação perivascular de hialuronidase associada ao agente trombolítico atingiu maiores taxas de reperfusão do que qualquer uma das duas isoladamente.

Nos casos das complicações vasculares mais graves pode haver sintomas visuais que podem evoluir até a cegueira irreversível. Pesquisas estão sendo feitas no intuito de avaliar diferentes possibilidades de aplicação da hialuronidase no tratamento da cegueira induzida por injeção intravascular inadvertida de AH. Paap et al. (2019) fizeram uma revisão de literatura cujo objetivo foi avaliar a eficiência das injeções retrobulbares de hialuronidase como tratamento para a cegueira induzida por preenchimento de AH. Os autores incluíram 112 artigos sobre este tratamento, dos quais cinco foram relatos de caso, com um total de 9 pacientes. Observou-se que, nos casos selecionados, o tratamento obteve a reversão total da cegueira em apenas 2 pacientes. Os estudos em animais demonstram resultados inconsistentes e estudos de laboratório indicaram a incapacidade da hialuronidase de atravessar a bainha do nervo óptico. Dessa forma, os autores apontaram que não há evidências suficientes para apoiar a hialuronidase retrobulbar como tratamento para a cegueira induzida por preenchimento.

A disponibilidade imediata de hialuronidase é considerada uma necessidade para todo especialista que realiza preenchimentos com AH. É importante atentar para o fato de que existe uma diferença na capacidade de degradação do AH a depender de suas propriedades como: concentração de AH, o grau de reticulação, viscosidade, dureza, coesividade, comprimento da cadeia de polímero e tamanho das partículas. Os preenchedores de AH podem ser compreendidos como bifásicos e monofásicos de acordo com seu nível de coesividade. Os preenchimentos bifásicos (incluem Emervel[®] e Restylane[®]) possuem uma variedade de tamanhos de microesferas, enquanto os preenchedores monofásicos (Juvéderm[®] e Belotero[®]) contêm microesferas homogêneas (WEBER et al., 2019).

A maior coesividade dos preenchedores monofásicos pode limitar o acesso da hialuronidase ao seu substrato de AH. Por outro lado, a natureza bifásica e suas partículas variadas oferecem à enzima uma maior superfície de ataque. Desse modo, preenchimentos altamente reticulados possuem maior resistência à degradação enzimática por hialuronidase, levando assim um maior tempo para que seja obtida a diluição do AH. Para aplicar uma dose adequada de hialuronidase no gerenciamento de complicações com AH é importante levar em consideração informações sobre as propriedades reológicas da substância utilizada no preenchimento (Weber et al., 2019).

Zhang-Nunes et al. (2020) fizeram um estudo cujo objetivo foi avaliar a capacidade da hialuronidase em degradar vários preenchimentos dérmicos de AH disponíveis no mercado. Par isso, nove voluntários receberam injeções intradérmicas de AH em seus dois braços, sendo aleatoriamente distribuídos para receber Restylane[®], Juvéderm[®] ou Voluma[®]. Sete locais em

cada braço foram randomizados para receber 0,2 mL de AH. Uma semana após foi realizada a dissolução com doses variáveis de hialuronidase humana (Hylenex[®]) de 2,5; 5; 10 ou 20 U, sendo que algumas áreas foram deixadas para controle. Observou-se que as mudanças significativas começaram a partir de 30 minutos para todos os AH, com degradação gradual contínua em até duas semanas. Voluma[®] exigiu doses mais altas de hialuronidase para dissolução, mais de 20 U por 0,2 mL de enchimento. Juvéderm[®] respondeu bem a 5–10 U, enquanto Restylane[®] respondeu mais rapidamente à hialuronidase, mesmo com doses de 2,5 U.

Ryu et al. (2020) fizeram um estudo *in vitro* para avaliar a capacidade da hialuronidase em dissolver 12 diferentes tipos de AH. Os géis de AH (0,2 ml cada) foram colocados em seis lâminas. As amostras então foram aleatoriamente destinadas a receber solução salina, hialuronidase (2,5, 5, 10 ou 20 U), ou serem deixadas para controle. Os resultados indicaram que Restylane-L[®] e Restylane Lyft[®] foram mais facilmente dissolvidos, demonstrando resposta significativa a doses de 2,5 U. Juvéderm Ultra[®], Belotero[®], Restylane Silk[®] e Restylane Defyne[®] apresentaram resistência moderada. Restylane Refyne[®], Juvéderm Ultra Plus[®], Vollure[®], Versa[®] e Voluma[®] foram os mais resistentes, exigindo mais de 20 U para a dissolução completa. Volbella[®] foi moderadamente resistente a até 20 U, mas demonstrou dissolução com 40 U.

Rauso et al. (2020) fizeram um estudo *in vitro* para avaliar a capacidade da hialuronidase de degradar um preenchimento de AH em duas situações diferentes. Para simular um caso de compressão, um *bolus* de AH foi inserido diretamente em solução de hialuronidase. Para simular um caso de embolização, uma veia colhida de um paciente vivo foi preenchida AH e em seguida embebida em hialuronidase. A quantidade AH restante foi observada após 2 horas. Observou-se que a hialuronidase foi eficaz em dissolver o AH em ambos os casos. No caso da compressão houve hidrólise quase completa, enquanto no caso da embolização observamos uma redução de 60%. Esses resultados indicam que em casos de compressão do vaso a aplicação de apenas uma injeção de hialuronidase pode ser eficaz, enquanto no caso de embolização vascular, injeções perivasculares repetidas são mais eficazes.

Aplicação da hialuronidase envolve o tratamento da necrose da pele causada por comprometimento vascular. Ors (2020) apresentou um estudo clínico sobre a aplicação da hialuronidase no tratamento de complicações vasculares ocasionadas por injeção intravascular inadvertida em preenchimentos com AH. Um total de 841 pacientes que realizaram procedimentos de preenchimento com AH em diversas áreas da face (sulco nasolabial, lábios, glabella, testa, infraorbital, região malar, queixo, nariz) foram acompanhados por de 3 a 24 meses. Foi empregado AH de vários tipos, e com diferentes níveis de reticulação. Houve complicações vasculares em 16 pacientes, sendo identificadas em quatro casos durante a aplicação e em 12 casos após de 6 a 24 horas. Metade dos casos foi ocasionada por aplicações na região da glabella e testa. A hialuronidase foi utilizada em 10 casos e nos casos restantes foi indicado tratamento paliativo. A injeção de hialuronidase foi realizada 30 segundos após a injeção de preenchimento nos quatro casos de complicações imediatas, e em de 6 a 24 horas após a injeção nos seis casos restantes. Foram aplicadas de quatro a seis doses de 300 U. Um total de 1500 U de hialuronidase foi aplicado em média em cada caso. Em pacientes com ferida aberta, antibiótico ácido fusídico foi usado topicamente. Em pacientes com feridas grandes, amoxicilina+clavulanato foi administrado por via oral por 14 dias. Dos 16 pacientes tratados, quatro foram curados e foi observada cicatriz, enquanto os 12 pacientes restantes foram curados sem nenhuma cicatriz significativa. Observou-se que a injeção de hialuronidase proporcionou recuperação da necrose da pele, sendo que injeção imediata foi eficaz em fazer com que pequenos danos cicatrizassem em um curto espaço de tempo, contudo cicatrizes persistiram em áreas onde houve grande necrose.

O tempo para aplicação e a dose adequadas de hialuronidase são questões relevantes para o gerenciamento de complicações. Lee et al. (2020b) fizeram um estudo em coelhos com o objetivo de determinar a dose efetiva e o intervalo de administração da injeção de hialuronidase no tratamento da necrose da pele associada ao AH. Os animais receberam 0,1ml de AH (0,1 ml) na artéria auricular central e 24 horas após receberam injeções de hialuronidase em três retalhos auriculares. Os

animais foram divididos em seis grupos de acordo com a dose o tempo: grupo A (500 UI de uma vez); grupo B (250 UI por duas vezes em intervalos de 15 minutos); grupo C (125 UI por quatro vezes); grupo D (100 IU de hialuronidase por cinco vezes); grupo E (75 IU por sete vezes); e grupo controle (nenhuma intervenção). Os resultados foram observados por angiografia de fluorescência do retalho realizada imediatamente após a injeção de hialuronidase e nos dias 2, 4 e 7 de pós-operatório. As áreas de necrose do retalho foram analisadas. Nas áreas de controle houve taxa média de sobrevivência do retalho de 37,61%. Nos grupos experimentais, as taxas médias de sobrevivência total foram: 74,83% para o grupo A; 81,49% para o grupo B; 88,26% para o grupo C; 56,48% para o grupo D; e 60,69% para o grupo E. Dessa forma, concluiu-se que a administração de doses repetidas em vez de uma única alta dose de hialuronidase gerou um prognóstico melhor.

Santaella-Sosa (2020) apresentou um relato de caso sobre o uso de hialuronidase no tratamento de nódulos causados por preenchimento de AH. Uma paciente de 43 anos compareceu a clínica 7 dias após um procedimento de preenchimento com AH na área do zigomático queixando-se de dor que teve início cerca de 48 horas após as injeções. A paciente havia recebido 1ml de AH monofásico, não animal e reticulado por lado do rosto. O exame físico indicou 2 nódulos de 3 cm de diâmetro em cada processo zigomático. O tratamento envolveu a aplicação de 25 *microkats* de hialuronidase bacteriana recombinante (que equivale a 1500UI de outros tipos de hialuronidase) em cada lado. Após 60 segundos já foi observada diluição parcial e colapso do nódulo. Após 60 minutos foi observada a reversão de 90% do nódulo. Sete dias após o procedimento não havia mais sinais do nódulo.

Diwan et al. (2020) realizaram uma revisão de literatura sobre o uso da hialuronidase no gerenciamento de abscessos secundários a preenchimentos com AH que cobriu artigos publicados de 2010 a 2020 no banco de dados MEDLINE. Os autores afirmaram que os abscessos são considerados complicações raras e, em geral, o manejo envolve o uso de antibióticos por pelo menos duas semanas, incisão e a drenagem. O uso de hialuronidase em uma área de infecção ativa permanece controverso, embora haja relatos de sua eficiência em acelerar a recuperação nesses casos.

Jung et al. (2020) fizeram uma revisão de literatura sobre a hialuronidase e seus efeitos colaterais. Os autores afirmaram que entre os efeitos colaterais observados á aplicação de hialuronidase estão o prurido local e reações alérgicas. A incidência de reações alérgicas é relatada como 0,05% a 0,69%, e urticária e angioedema com prevalência de menos de 0,1%. Foi observada maior chance de ocorrer reação alérgica em doses superiores a 100.000 UI por injeção intravenosa. A maioria das reações alérgicas de hialuronidase são reações de hipersensibilidade imediata (edema eritematoso após 1 a 2 horas), mas reações de hipersensibilidade tardia também podem ocorrer. Nesses casos, é indicada a aplicação de esteróides sistêmicos, anti-histamínicos e creme com esteróides. Para evitar complicações recomenda-se um teste cutâneo com 3 UI de hialuronidase, principalmente em pacientes alérgicos a colágeno bovino e picadas de abelha.

Munavalli et al. (2021) apresentaram uma série de relatos de caso em que a hialuronidase foi aplicada no tratamento de reações inflamatórias retardadas relacionadas a preenchimento de AH desencadeadas após exposição a proteína *spike* presente no vírus SARS-CoV-2. Foram apresentados quatro casos. A complicação teve início em diferentes situações: em um caso foi após uma infecção por COVID-19; em um caso ocorreu em um sujeito que participou de um ensaio clínico de fase III para vacina mRNA-1273 (Moderna, Cambridge); em um caso ocorreu após a primeira dose de vacina mRNA-1273 (Moderna, Cambridge); e em um caso ocorreu após a segunda dose da vacina BNT162b2 (Pfizer, Nova Iorque). O mecanismo de ação para a reação inflamatória retardada aos preenchimentos de AH é desconhecido. Supôs-se que nos casos relacionados à COVID-19 a reação inflamatória foi desencadeada pela interação da proteína *spike* com receptores, que favoreceu uma cascata de TH1 pró-inflamatória local, promovendo uma reação mediada por células T e gerando granulomas. O manejo dos casos envolveu o uso de corticosteroides para suprimir a inflamação junto à aplicação de hialuronidase intralesional em doses de 150 U/cc. Os casos relacionados à vacina foram solucionados em 3 dias, enquanto o caso relacionado á COVID-19 foi resolvido após seis semanas.

4. Discussão

O AH possui propriedades adequadas para a aplicação em procedimentos faciais, dadas a sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e reversibilidade, bem como pela sua capacidade de promover a hidratação da pele e a síntese de colágeno. Tem sido aplicado com sucesso em diversas áreas da face no tratamento não invasivos dos sintomas do envelhecimento, com poucos efeitos colaterais associados, sendo em sua maioria leves e transitórios. Entre as complicações leves mais comuns encontram-se: hematoma, edema, equimose, eritema e nódulos. Contudo, embora sejam raras, complicações mais graves também podem ocorrer, a exemplo de complicações vasculares (Urdialez-Gálvez et al., 2018; Zhu e al., 2020; Vasconcelos et al., 2020; Goodman et al., 2020).

As áreas consideradas de risco para a ocorrência de complicações vasculares incluem a glabella, testa, nariz, região periocular e sulco nasolabial (Sito et al., 2019; Beleznay et al., 2019; Wollina & Goldman, 2020).

O gerenciamento de complicações deve ser feito a partir de um protocolo estabelecido por meio de dados científicos. A hialuronidase tem sido aplicada no tratamento de complicações secundárias a procedimentos de preenchimento facial, em especial aqueles realizados com AH. Trata-se de uma enzima capaz de hidrolisar o AH causando sua diluição e eliminação. A aplicação da hialuronidase é útil para o gerenciamento de hematomas, nódulos, reações granulomatosas de corpo estranho, reações inflamatórias tardias, abscessos e complicações vasculares (oclusão arterial, necrose, sintomas visuais) (Buhren et al., 2016; Mccan, 2019; Goodman, 2020; Diwan et al., 2020). A injeção retrobulbar de hialuronidase para tratamento da cegueira associada a preenchimentos de AH ainda não possui eficácia comprovada pela literatura (PAAP et al., 2019).

Os efeitos colaterais á aplicação de hialuronidase são raros e envolvem prurido temporário após a injeção e reações alérgicas. O uso de hialuronidase de origem bacteriana ou humana, bem como o uso de menores doses tende a diminuir as chances de reação alérgica. A prevalência de reações alérgicas relatada foi de 0,05% a 0,69%. Indica-se especial atenção para pacientes alérgicos a picada de abelha e colágeno bovino, visto que a hialuronidase pode ser obtida a partir dessas fontes (Buhren et al., 2016; Jung et al., 2020).

Sobre a dosagem de hialuronidase, observou-se em média a aplicação de 1500U, sendo que quanto mais cedo for identificada a complicação e aplicada a hialuronidase, melhor será o prognóstico. Segundo Wollina e Goodman (2020) as doses devem ser aplicadas de acordo com a gravidade da complicação, indo de 50 a 1500 U. Chauhan e Sing (2019) aplicaram três doses de 500 U intercaladas em uma hora para tratar necrose e livedo reticular obtendo resolução dos sintomas em 24 horas. Ors (2020) apresentou uma série de casos em que empregou doses de em média 1500 U para tratar complicações vasculares. Santaella-Sosa (2020) obteve a resolução de nódulos em 60 minutos após a aplicação de 1500 U. Lee et al. (2020b) observaram em um estudo em animais que a administração de doses repetidas em vez de uma única alta dose de hialuronidase gerou um prognóstico melhor. Munavalli et al. (2021) aplicaram doses de 150 U no manejo de reação inflamatória tardia relacionada a preenchimentos de AH após exposição ao vírus SARS-CoV-2, obtendo a solução dos sintomas em de 3 dias a seis semanas.

Constatou-se que, ao utilizar a hialuronidase para o tratamento de complicações causadas por preenchimentos de AH, é importante levar em consideração o tipo de produto aplicado, visto que os produtos disponíveis comercialmente possuem diferentes propriedades reológicas, as quais podem levar a níveis diferentes de dissolução do AH a depender de seus níveis de como concentração de AH, grau de reticulação, e tamanho das partículas. Os preenchimentos bifásicos tendem a ser diluídos mais facilmente do que produtos monofásicos (LEE et al., 2020; WEBER et al., 2019). Um estudo em humanos indicou que produtos mais densos necessitam de maiores doses (mais de 20 U para 0.2ml de AH) para serem diluídos efetivamente (Zhang-Nunes et al., 2020). Estudos *in vitro* apontaram que produtos mais densos foram mais resistentes á hialuronidase, demandando de 20 a 40 U a cada 0.2ml de AH (Ryu et al., 2020; Rauso et al., 2020). Em geral, o tempo de início da ação da hialuronidase foi de 30 minutos (Zhang-Nunes et al., 2020; Ryu et al., 2020; Rauso et al., 2020).

Quanto à associação de hialuronidase á outras substâncias no tratamento de complicações vasculares, observou-se que Baley-Spindal et al. (2019) obtiveram resultados positivos em ratos ao combinar a aplicação de hialuronidase à alteplase, indicando que a presença de um agente trombolítico pode ampliar a dissolução dos trombos causados por AH.

5. Conclusão

Concluiu-se que, no âmbito da harmonização orofacial, a hialuronidase é indicada para o gerenciamento de complicações relacionadas a preenchimentos, especialmente aqueles realizados com ácido hialurônico. É eficaz no gerenciamento de complicações leves ou graves, podendo ser aplicada no tratamento de hematomas, nódulos, granulomas, reações de corpo estranho e reações inflamatórias, bem como para complicações vasculares como necrose tecidual e livedo reticular. Seu uso é contraindicado em caso de hipersensibilidade aos seus componentes. Os efeitos colaterais causados pela hialuronidase são raros e envolvem reação alérgica e prurido local. É importante atentar para as propriedades do ácido hialurônico utilizado a fim de aplicar uma dose adequada de hialuronidase no gerenciamento de complicações, logo que produtos mais densos demandam maiores doses e podem levar mais tempo para serem dissolvidos.

Sugere-se, para tanto, após revisão narrativa, que mais trabalhos do tipo descritivos devem ser realizados, bem como pesquisas clínicas relacionando a hialuronidase como potencial tratamento para eventos adversos dentro da especialidade de Harmonização Orofacial.

Referências

- Beleznay, K. Carruthers, J. D. A. Humphrey, S. Carruthers, A. & Jones, D. (2019). Update on Avoiding and Treating Blindness From Fillers: A Recent Review of the World Literature. *Aesthet Surg J.* 16;39(6):662-674.
- Weber, G. C. Buhren, B. A. Buhren, B. A. Schrupf, H. Hoff, N. P. Bölke, E. Hilton, S. & Gerber, P. A. (2016). Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. *Eur J Med Res.* 13;21:5.
- Goodman, G. J. Liew, S. Callan, P. & Hart, S. (2020). Facial aesthetic injections in clinical practice: Pretreatment and posttreatment consensus recommendations to minimise adverse outcomes. *Australas J Dermatol.* 61(3):217-225.
- Lee, W. Hwang, S. Oh, W. et al. (2020). Practical Guidelines for Hyaluronic Acid Soft-Tissue Filler Use in Facial Rejuvenation. *Dermatol Surg.* 46(1):41-49.
- Mccann, M. (2019). Intravenous Hyaluronidase for Visual Loss Secondary to Filler Injection: A Novel Therapeutic Approach. *J Clin Aesthet Dermatol.* 12(12):25-27.
- Neto, S. J. M. A. Calado, J. L. T. Melo, M. H. A. S. et al. (2020). Hialuronidase: uma necessidade de todo cirurgião dentista que aplica ácido hialurônico injetável. *REAS/EJCH*, 39, e. 2296.
- Rocha, R. C. C. Castilho, L. B. Blaas, D. M. A. Tavares Júnior, R. Tavares, A. P. & Wanczinski, M. I. (2018). A importância do uso precoce de hialuronidase no tratamento de oclusão arterial por preenchimento de ácido hialurônico. *Surg Cosmet Dermatol.* 10(1):77-9.
- Sito, G. Manzoni, V. & Sommariva, R. (2019). Vascular Complications after Facial Filler Injection: A Literature Review and Meta-analysis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 12(6):E65-E72.
- Urdiales-Gálvez, F. Delgado, N. E. Figueiredo, V. Lajo-Plaza, J. V. Mira, M. Moreno, A. et al. (2018). Treatment of Soft Tissue Filler Complications: Expert Consensus Recommendations. *Aesthetic Plast Surg.* 42(2):498-510.
- Vasconcelos, S. C. B. Nascente, F. M. Souza, C. M. D. et al. (2020). O uso do ácido hialurônico no rejuvenescimento facial. *Revista Brasileira Militar de Ciências.* v. 6, n. 14.
- Wollina, U. & Goldman, A. (2020). Facial vascular danger zones for filler injections. *Dermatol Ther.* 33(6):e14285.
- Zhu, J. Tang, X. Jia, Y. Ho, C. T. & Huang, Q. (2020). Applications and delivery mechanisms of hyaluronic acid used for topical/transdermal delivery - A review. *Int J Pharm.* 30;578:119127.
- Chauhan, A. & Singh, S. (2019). Management of Delayed Skin Necrosis Following Hyaluronic Acid Filler Injection Using Pulsed Hyaluronidase. *J Cutan Aesthet Surg.* 12(3):183-186.
- Baley-Spindel, I. Villaseñor-Villalpando, E. Márquez-Espriella, C. Rivera-Salgado, M. I. & Dávila-Díaz, R. (2020). Perivascular Hyaluronidase With Alteplase as Treatment for Hyaluronic Acid Thrombosis. *Aesthet Surg J.* 14;40(5):551-559.
- Paap, M. K. Milman, T. Ugradar, S. Goldberg, R. & Silkiss, R. Z. (2020). Examining the Role of Retrobulbar Hyaluronidase in Reversing Filler-Induced Blindness: A Systematic Review. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 36(3):231-238.

- Weber, G. C. Buhren, B. A. Schrupf, H. Wohrab, J. & Gerber, P. A. (2019). Clinical Applications of Hyaluronidase. *Adv Exp Med Biol.* 1148:255-277.
- Zhang-Nunes, S. Ryu, C. Cahill, K. Straka, D. Nabavi, C. Czyz, C. & Foster, J. (2021). Prospective in vivo evaluation of three different hyaluronic acid gels to varying doses of hyaluronidase with long-term follow-up. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 74(4):874-880.
- Ryu, C. Lu, J. E. Zhang-Nunes, S. (2021). Response of twelve different hyaluronic acid gels to varying doses of recombinant human hyaluronidase. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 74(4):881-889.
- Rauso, R. Zerbinati, N. Franco, R. Chirico, F. Ronchi, A. Senna, E. Colella, G. & Tartaro, G. (2020). Cross-linked hyaluronic acid filler hydrolysis with hyaluronidase: Different settings to reproduce different clinical scenarios. *Dermatol Ther.* 33(2):e13269.
- Ors, S. (2020). The Effect of Hyaluronidase on Depth of Necrosis in Hyaluronic Acid Filling-Related Skin Complications. *Aesthetic Plast Surg.* 44(5):1778-1785.
- Lee, W. Oh, W. Oh, S. M. & Yang, E. J. (2020). Comparative Effectiveness of Different Interventions of Perivascular Hyaluronidase. *Plast Reconstr Surg.* 145(4):957-964.
- Santaella-Sosa, E. R. (2020). Outstanding efficacy of bacterial recombinant hyaluronidase concerning a subacute filler complication clinical case. *Dermatol Ther.* 33(4):e 13726.
- Diwan, Z. Trikha, S. Etemad-Shahidi, S. Virmani, S. Denning, C. Al-Mukhtar, Y. et al. (2020). Case Series and Review on Managing Abscesses Secondary to Hyaluronic Acid Soft Tissue Fillers with Recommended Management Guidelines. *J Clin Aesthet Dermatol.* 13(11):37-43.
- Zhang, L. Luo, Z. Li, J. Liu, Z. Xu, H. Wu, M. & Wu, S. (2021). Endovascular Hyaluronidase Application Through Superselective Angiography to Rescue Blindness Caused by Hyaluronic Acid Injection. *Aesthet Surg J.* 41(3):344-355.
- Munavalli, G. G. Guthridge, R. Knutsen-Larson, S. Brodsky, A. Matthew, E. & Landau, M. (2021). "COVID-19/SARS-CoV-2 virus spike protein-related delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: a challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment". *Arch Dermatol Res.* 9:1-15.